

APOPTOSIS Y PIEL*

Dra. María Luz Negrín Díaz**

Negrín Díaz, ML. **Apoptosis y Piel** Derm Venez 1997; 35: 89-98

RESUMEN

La apoptosis es un tipo de muerte celular caracterizado por un conjunto de cambios citoplasmáticos y nucleares inducidos por estímulos, que originan la destrucción de células aisladas dentro de un determinado tejido sin afectar a las células vecinas. Durante el desarrollo, este proceso actúa en la modulación, diferenciación y eliminación de poblaciones celulares, para mantener la integridad de muchos órganos. Interviene en circunstancias normales como la embriogénesis, la metamorfosis o el recambio celular; y también en situaciones patológicas como enfermedades neoplásicas o autoinmunes.

En muchos órganos entre ellos la piel, la apoptosis es un factor importante para mantener la homeostasis del tejido por lo tanto, alteraciones en este proceso favorecerían la sobrevida de células malignas o trastornos del sistema inmune. Palabras clave: Apoptosis, piel, fisiopatología.

ABSTRACT

Apoptosis refers to a type of cell death characterized by stimuli induced nuclear and cytoplasmic changes that result in selective cell elimination often with surrounding cells not affected during development, this process plays a role in cellular differentiation and elimination, preserving organ integrity. Apoptosis is an important mechanism in normal processes like embryological development, metamorphosis or cell recycling, as well as in morbid conditions such as indigency or autoimmune diseases.

Apoptosis is an important factor in maintenance of tissular balance in many organs, including skin. Thus, abnormalities in induction of apoptosis could favor malignant cells survival or immune disturbances.

Keys Words: Apoptosis, skin, pathophysiology.

La relación entre la vida y la muerte ha sido motivo de análisis y estudio desde tiempos remotos.

La muerte celular siempre había sido considerada como un proceso patológico producido en respuesta a un daño celular.

Apoptosis: vocablo griego (aposeparación y ptosis - caída) que significa «Caída de las hojas de los árboles».

HISTORIA

En 1951 Glucksmann, en su estudio de muerte celular en la ontogenia de vertebrados normales, observó por primera vez la existencia biológica de la muerte celular programada durante la embriogénesis(1).

En 1971 Kerr, mientras estudiaba cambios celulares del hepatocito en

hígado isquémico, observó una muerte celular de apariencia diferente a la necrosis. En el microscopio electrónico (M/E), observó que la membrana celular se fragmentaba y englobaba organelas o cromatina picnótica. Luego detectó el mismo fenómeno en varios tejidos, denominándolo necrosis de reducción.

En 1972 Kerr, Wyllie y Curie (un grupo de patólogos escoceses), observaron un tipo de muerte celular específica, importante para mantener la homeostasis de los tejidos⁽¹⁻³⁾, que por sugerencia de su profesor de griego designaron como Apoptosis⁽²⁾.

Desde entonces, son muchas las líneas de investigación que se han establecido para comprender más este proceso.

DEFINICION

Apoptosis es un conjunto de cambios citoplasmáticos y nucleares que

originan la destrucción de células dentro de los tejidos sin afectar a las células vecinas, causados por la activación de un programa de suicidio celular genéticamente determinado⁽¹⁻⁵⁾.

RESPUESTA CELULAR

La respuesta celular depende de la carga genética (genes moduladores como bcl-2, bcl-x, bax, p53, etc.) y de los estímulos ante los cuales se enfrenta una célula. Ante señales intracelulares como genotipo, tipo celular, estadio del tipo celular, alteración del ADN o señales extracelulares como moléculas solubles, interacción con otras células, interacción con sustratos, intensidad del estímulo, etc., una misma célula puede responder con mitosis, diferenciación, quiescencia o APOPTOSIS⁽⁶⁾.

NECROSIS vs APOPTOSIS

Existen 2 formas comunes de muerte celular que han sido descritas en tejidos vertebrados⁽⁴⁾:

* Seminario ganador del Premio Juan D'Prisco XXXIII Reunión Anual S.V.D.

** Residente de 2do. año Hospital Universitario de Caracas. Servicio de Dermatología.

* **Necrosis o muerte accidental:** Es aquella que se origina posterior a una injuria como isquemia, hipoxia, hipertermia, trauma físico o químico⁽¹⁾.

* **Apoptosis:** Es una muerte celular programada, fisiológicamente aceptada, que ejerce un papel fundamental en la regulación de las poblaciones celulares. Es un proceso activo genéticamente programado que también se ha denominado «suicidio celular»⁽¹⁻⁵⁾.

A) Necrosis:

En las fases tempranas las mitocondrias, por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, son incapaces de aportar energía en forma de ATP, la célula pierde la habilidad de regular el balance osmótico, y los cationes atraviesan la membrana atrayendo fluidos hacia el interior celular. Estas se hinchan y se rompen, liberando su contenido al exterior.

La cromatina celular se condensa en gránulos irregulares distribuidos al azar, la doble cadena del ADN se fragmenta aleatoriamente, las proteasas degradan las histonas, exponiendo toda la cadena de ADN a la acción de las nucleasas (esto da una imagen difusa tras la electroforesis realizada en gel agarosa de «espectro en bandas continuas»). Posteriormente la cromatina va desapareciendo (cariolisis), el citoplasma aumenta de tamaño y las organelas se van desintegrando. El calcio intracelular aumenta provocando la activación de fosfolipasas de membrana, que da lugar a la degradación y disrupción de éstas. Los lisosomas se rompen, vierten su contenido y aceleran la desintegración celular. La membrana citoplasmática se escinde y libera su contenido al espacio extracelular afectando a las células contiguas, produciendo una respuesta inflamatoria en el tejido. No requiere de consumo energético, ni de síntesis proteica^(1,2,4,7). (Dibujo 1)

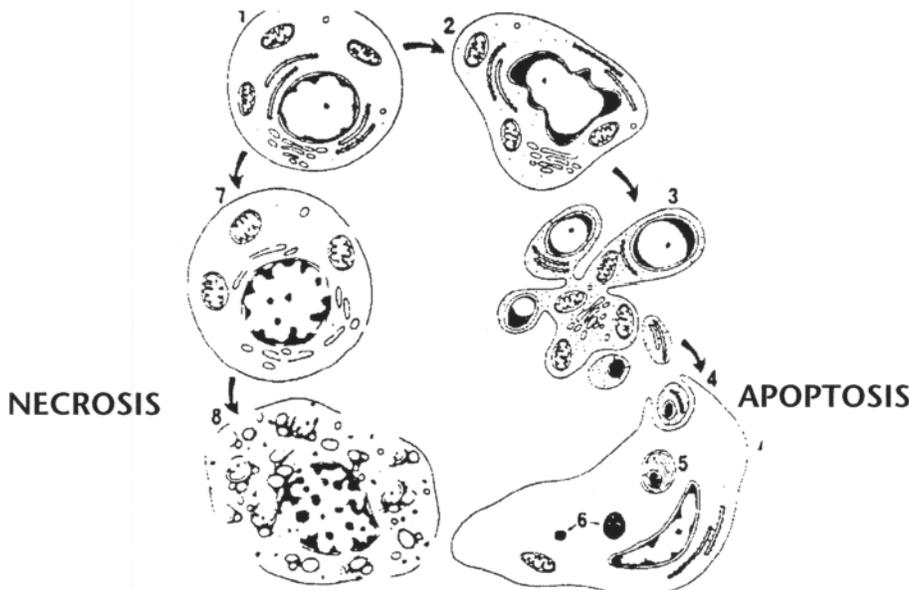
B) Apoptosis:

El núcleo se colapsa, la cromatina se condensa y se ubica formando masas granulares en la periferia. El ADN se fragmenta con un tamaño constante de 50 a 300 pares de bases, las excisiones ocurren en las uniones de los nucleosomas (8 histonas asociadas a 200 pares de bases de ADN aproximadamente), que en gel agarosa forman segmentos de tamaño semejante dando una imagen de escalera. Esta excisión de ADN puede ser producida en ocasiones por una endonucleasa Calcio/Magnesio dependiente aun desconocida^(7,9).

Se pierden las uniones intercelulares, y otras estructuras especializadas como microvellosidades por ejemplo, perdiéndose así el contacto con las células vecinas⁽¹⁾. El retículo endoplasmático se dilata, formando vesículas que se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido al exterior, ocurriendo así, pérdida de líquido e iones intracelulares que producen condensación citoplasmática con una pérdida del 30% del volumen intracelular.

La célula adquiere una forma con múltiples protuberancias, que contienen organelas en su interior, llamadas «buds»^(2,5). Posteriormente el núcleo se fragmenta, y éstos fragmentos son englobados por la membrana citoplasmática, al igual que las organelas intactas, formando varios cuerpos apoptóticos que luego serán fagocitados por células vecinas y degradados por sus lisosomas⁽⁷⁾. Este proceso ocurre sin producir una reacción inflamatoria, necesitando de una señal específica para ser fagocitados, por células como los macrófagos, por ejemplo⁽⁸⁾. El fenómeno de apoptosis es considerado un proceso activo, dependiente de energía que requiere gasto de ATP y síntesis proteica a diferencia de la necrosis^(2,7) (Dibujo 1)

Dibujo 1
Secuencia de los cambios ultraestructurales en necrosis y apoptosis



Tomado de: Cáncer 1994:73 (8) 2013-2026

Existen entonces ciertos criterios diferenciales entre necrosis y apoptosis detallados en las tablas 1 y II.

TABLA 1
Características diferenciales entre Apoptosis y Necrosis.
Criterios morfológicos.

APOPTOSIS	NECROSIS
Delección de células aisladas Membrana conservada Contracción nuclear y formación de cuerpos apoptóticos Ausencia de respuesta inflamatoria Fagocitosis por células vecinas Organelas intactas Compactación de cromatina en bandas densas uniformes.	Muerte de grupos celulares Pérdida de integridad de la membrana Edema y tisis celular Importante respuesta inflamatoria Fagocitosis por macrófagos Se vierte el contenido lisosomal Condensación no uniforme de la cromatina

Piel 1.996.1 1:242-251.

TABLA II
Características diferenciales entre Apoptosis y Necrosis.
Criterios bioquímicos.

APOPTOSIS	NECROSIS
Inducción por estímulos fisiológicos Proceso regulado con activación y síntesis Requiere energía Requiere síntesis de macromoléculas Transmisión genética de novo Fragmentación del ADN en oligonucleosomas constantes	Acción de una noxa Pérdida de regulación homeostática fónica No requiere energía No requiere síntesis ni de proteínas ni ácidos nucleicos Sin nueva transcripción genética Digestión del ADN al azar

Piel 1.996;11:242-251

CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE INTERVIENE LA APOPTOSIS

La apoptosis interviene en:

- A.- Tejidos normales donde este fenómeno se produce continuamente.
1. Tejidos de alto índice de proliferación como son la piel, el epitelio intestinal, espermatogénesis, etc.
 2. Regulando la homeostasis celular en la embriogénesis y metamorfosis. Ej: maduración de extremidades en los mamíferos donde las

columnas celulares en los espacios interdigitales, sufren apoptosis para formar los dedos, etc.

- B.- En situaciones patológicas como ocurre en procesos neoplásicos, enfermedades inflamatorias y autoinmunes^(1,3,7,10)

MECANISMOS DE CONTROL DE LA APOPTOSIS

A.- SEÑALES INTRACELULARES:

El proceso de apoptosis se relaciona con el incremento de la endonu-

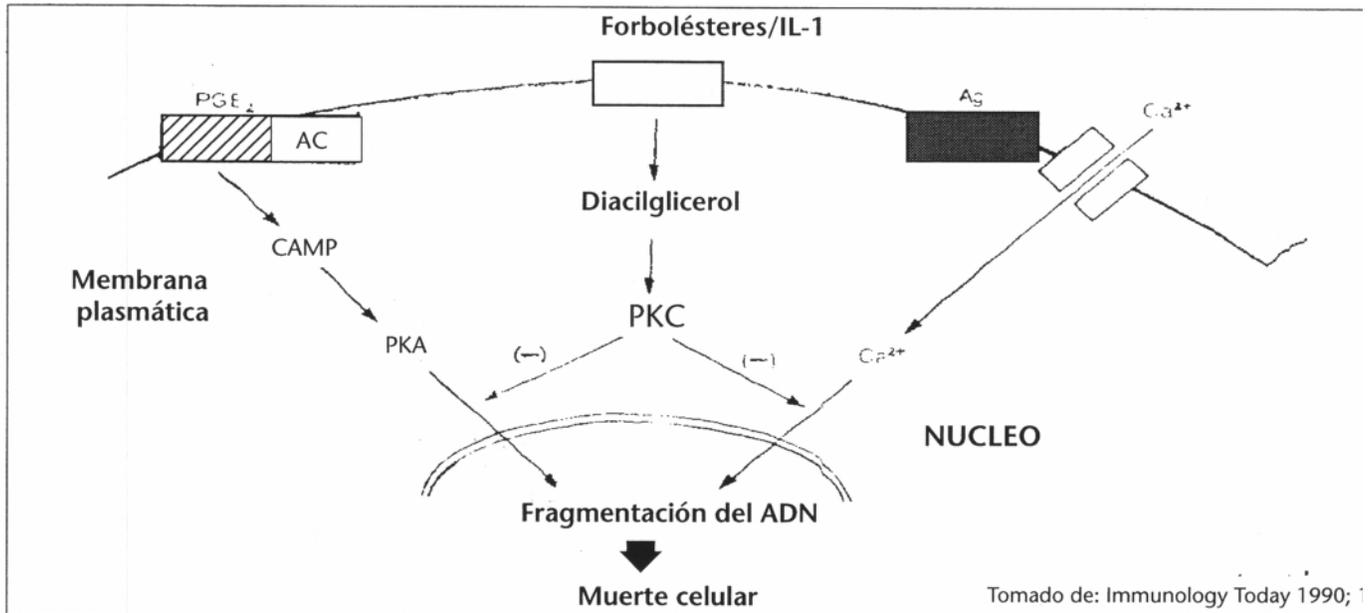
cleasa endógena, una enzima Calcio/Magnesio dependiente, responsable de fragmentar el ADN en todos los tipos celulares. Puede hallarse tanto en el citoplasma como en el núcleo, pero con mayor especificidad de acción en este último⁽¹⁾.

El calcio entra a la célula (desconociéndose como se produce su entrada), sale también de las mitocondrias y del retículo endoplásmico (inducidos por inositol fosfato 3) aumentando sus niveles citoplasmáticos y penetrando la membrana nuclear. Una vez dentro del núcleo, activa a la enzima endonucleasa, fragmentando el ADN en oligonucleosomas⁽⁷⁾.

Otro tipo de señal la produce la Prostaglandina E-2, la cual genera un aumento del AMPc activando a la Proteinacinas A (PKA), que penetra en el núcleo induciendo a la apoptosis por activación de la endonucleasa⁽ⁿ⁾. Este proceso aunque no supone un incremento del calcio citoplasmático, se ha visto que en presencia de quelantes de calcio se inhibe el efecto del AMPc⁽¹⁾.

Los forbolésteres y la Interleucina 1 son captados por sus receptores en la membrana plasmática de la célula, incrementando los niveles de diacilglicerol (DAG), que estimula a la Proteinacinas C (PKC) produciendo una estimulación negativa sobre la muerte celular inducida por corticoides, ionóforos del calcio, AMPc o por activación de los receptores de los linfocitos T, que resultan en proliferación celular^(1,11). Algunos trabajos describen que incrementos del Calⁱ o elevaciones del AMPc pueden estar envueltos en proliferación celular, dependiendo de la presencia o ausencia de otras señales secundarias como la PKC por ejemplo⁽¹¹⁾. (Dibujo 2)

Dibujo 2
Señales intracelulares que controlan la apoptosis



B.- SEÑALES DE TRANSDUCCION:

Entre las señales que activan la Apoptosis y la maquinaria de codificación genética, se encuentran las señales de Transducción⁽⁷⁾.

Estas señales se inician cuando el receptor de células T (TCR) es activado por un antígeno (Ag) asociado al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de la célula presentadora del Ag. También ocurre la inducción cuando la molécula CD3 de la membrana celular es estimulada por un aumento de niveles de glucocorticoides o por radiaciones ultravioleta (RUV)⁽¹²⁾.

Tanto el TCR como el CD3 de la membrana celular al ser estimulados, activan el sistema del segundo mensajero, a través del Ca^{++} o glucocorticoides que llevan la información al núcleo generando la activación de la endonucleasa y la fragmentación del ADN, por ende la muerte celular⁽¹⁾. Las RUV pueden causar daño al ADN directamente. Ambas vías en algunos casos son excluyentes⁽¹²⁾.

Los estímulos que causan la apoptosis en linfocitos T inmaduros, pueden inducir a mitosis o anergia en un linfocito T maduro^(7,12). (Dibujo 3)

C.- REGULACION GENETICA:

La expresión de algunos protooncogenes y antioncogenes que intervienen en el ciclo y proliferación celular juegan un papel importante en la cascada de acontecimientos que originan la muerte de las células.

El *Caenorhabditis elegans* (nematodo muy utilizado en el estudio de éste fenómeno), es un organismo que posee 1090 células producto del cigoto fertilizado, de las cuales sobreviven 959 células somáticas hasta ser adulto y 131 están programadas genéticamente para morir. Se ha identificado que esta muerte celular, está programada por unos genes: Ced-3 y Ced-4 los cuales estimulan la apoptosis y el gen Ced-9 quien la inhibe^(1,7,14,16)

En los mamíferos se han encontrado genes semejantes, que también

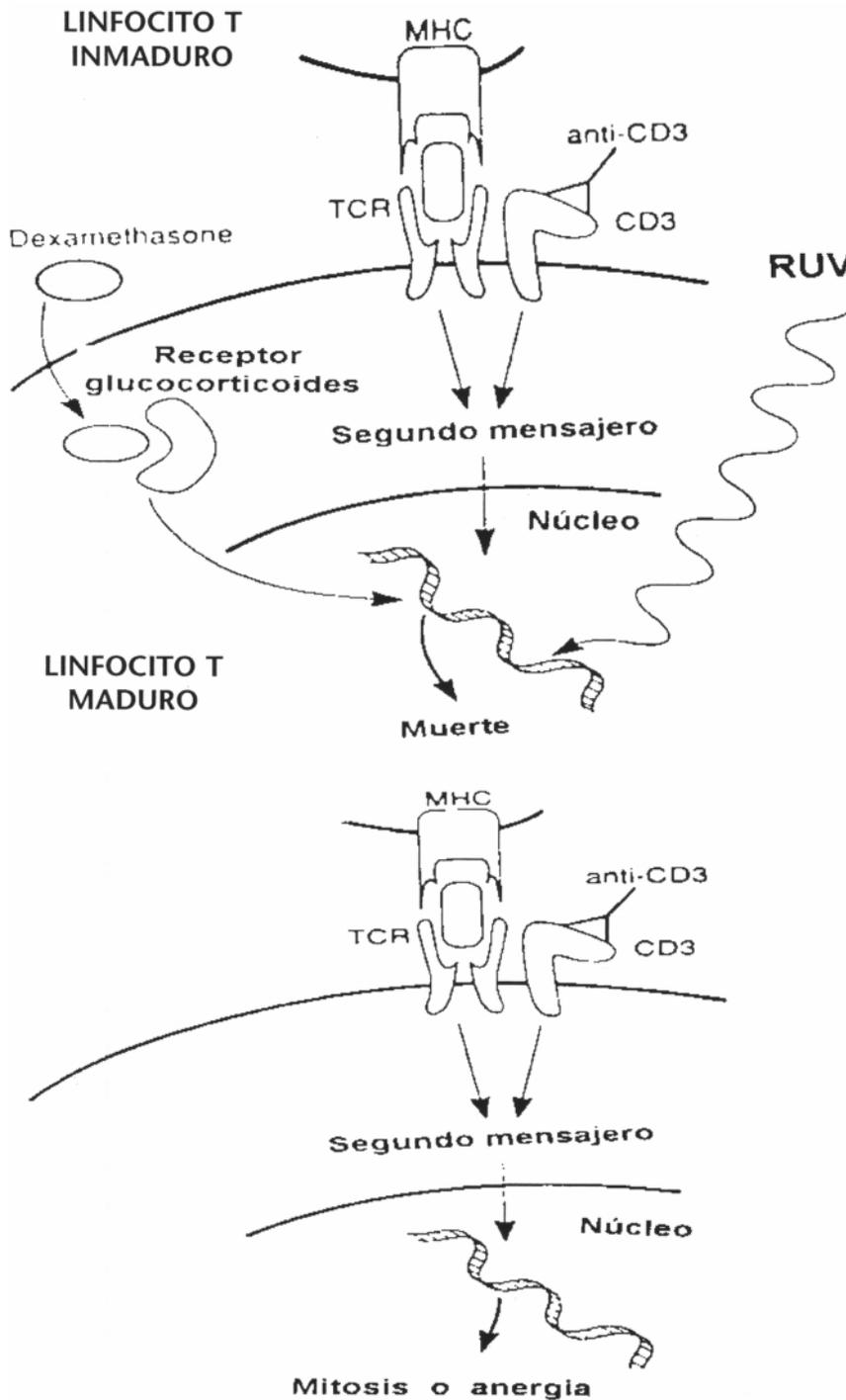
ejercen un control importante sobre la apoptosis. El gen que codifica la enzima convertidora de la interleucina-1-beta (ICE) es homólogo del gen Ced-3 que induce apoptosis y el gen *bcl-2* es homólogo del gen represor Ced-9, inhibiendo la apoptosis^(1,6,7,14-18). Aun no se ha identificado el homólogo humano del Ced-4⁽¹³⁾.

Es complicado delimitar como los genes que controlan el ciclo celular pueden determinar dos efectos opuestos: división y muerte celular⁽⁷⁾.

GENES INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS:

Familia *bcl*: El gen *bcl-2* es un gen antiapoptótico, un factor de supervivencia. Existen otros genes con ciertas semejanzas que presentan homología en ciertas regiones o dominios como son el *bcl-x*, *bax*, *mcl-1*, *bax*, *bad*, *Al*, etc. Entre estos genes ocurre un balance del cual depende la célula para seguir viviendo o morir en forma programada, realizándose a través de la formación de dímeros^(7,16,18). Un ejem-

Dibujo 3
Señales de transducción en el control de la apoptosis



Tomado de: Immunology Today 1993; 14:588

plo es el que ocurre entre *bcl-2* y *bax*, que se unen formando heterodímeros *bcl-2/bax*. Si esta balanza se inclina con una mayor proporción de *bcl-2* formando homodímeros (*bcl-2/bcl-2*), se inhibe la apoptosis y la célula sobrevive. Si en cambio la balanza se inclina, por una mayor proporción de *bax* formando homodímeros (*bax/bax*), ocurre muerte celular^(1,7,16). Otro ejemplo es el que ocurre con *bad* (proteína apoptótica que interactúa con *bcl-2*). Al unirse *bad* con *bcl-2* desplaza a *bax* de su unión, favoreciendo la formación de homodímeros *bax/bax* y por tanto la apoptosis^(1,16).

Un nuevo tipo de gen antiapoptótico es el *bag-1*, que puede inhibir algunos procesos de muerte celular programada independiente del gen *bcl-2*⁽⁷⁾.

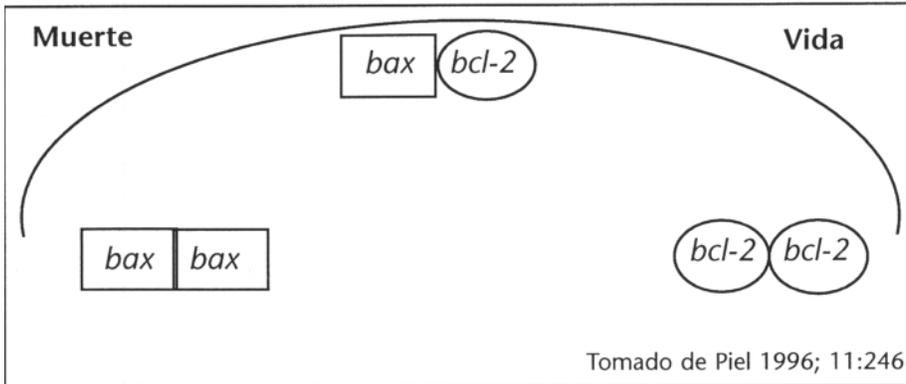
El gen *ras* también se considera inhibidor de la apoptosis⁽²³⁾.

Entre las causas de muerte celular que pueden ser bloqueadas por *bcl-2* están: las RUV, Rayos X y gamma, virus, drogas quimioterápicas, *p53*, *myc*, factor de necrosis tumoral-beta (TNFB), linfocitos T citotóxicos, privación de glucosa, privación de factor de crecimiento, ausencia del factor de crecimiento neural (NGF) y factor de crecimiento tumoral í. (TGF-(3). Este detalle es sumamente importante, porque éstas causas de muerte celular que alteran la estructura y función de las células bloqueando su muerte, favorecen la supervivencia de células que a la larga serán potencialmente malignas. De allí la importancia en la **Oncogénesis**⁽⁷⁾.

GENES FAVORECEDORES DE LA APOPTOSIS:

El *c-myc* es un elemento importante en el control de la proliferación celular, pero su expresión es necesaria

Dibujo 4
Regulación genética de la apoptosis



para la inducción de la apoptosis. La inclinación celular entre 2 respuestas opuestas puede estar determinada por otros genes reguladores, factores de crecimiento u otros estímulos, para inhibir o permitir que *c-myc* induzca la proliferación celular^(1,6,7,17).

El p-53 es un antioncogen o gen supresor, que ejerce un papel esencial en la proliferación celular⁽⁷⁾. Su función supresora tumoral es a través de la activación de procesos de apoptosis. El p-53 es una fosfoproteína nuclear que al unirse al ADN evita la entrada de las células en la fase S del ciclo celular. Una mutación de este gen constituye uno de los defectos mas frecuentes en el desarrollo de una neoplasia⁽⁷⁾.

El Apo-1, Fas o CD-95 como se ha llamado recientemente, es junto con TNF-R y DR-3 un receptor de la superficie celular, que pertenecen a la familia TNF, que promueven la apoptosis cuando se unen con sus ligandos a través de la activación de las proteasas ICE, sin interacción con su ligando no hay inducción de la apoptosis⁽¹⁹⁾

La inducción de apoptosis por la vía Fas no requiere de síntesis proteica⁽¹⁶⁾.

La expresión de Fas puede ser inducida por interleucina 2 en linfocitos

o interferón gamma (IFN γ) en otras líneas celulares. La muerte celular vía Ag-Fas puede jugar un papel muy importante en la patogenia de múltiples enfermedades cutáneas donde los queratinocitos son células diana de linfocitos T citotóxicos⁽⁷⁾.

La familia ICE son unas proteasas que originalmente se involucraron en la apoptosis por tener secuencias homólogas a *Ced-3*, del *C. elegans*.

Mientras la mayoría de los miembros de la familia ICE son involucrados en la apoptosis, existe un pequeño grupo que se ha visto implicado en la inhibición de la muerte celular⁽¹⁶⁾.

Se propone que el papel de la apoptosis en la carcinogénesis es controlada por un mecanismo de doble señal (entre los distintos genes) que facilitan la supervivencia de células y aumenta el chance de mutaciones⁽²⁰⁾.

FACTORES EXTERNOS QUE INTERVIENEN EN LA APOPTOSIS:

* **INDUCTORES:** Hormonas como los glucocorticoides, andrógenos y estrógenos. Agentes físicos como: RUV, Rayos X, temperatura, etc. Agentes químicos: drogas quimioterápicas, ácido retinoico. Y otros como: Factor de necrosis tumoral alfa y factor de

crecimiento tumoral beta.

* **INHIBIDORES:** Factor de crecimiento neural, factor estimulador de crecimiento de granulocitos y macrófagos, virus del Epstein barr (BHRF-1), nicotina, etc y de la interacción con integrinas de la matriz extracelular^(1,5,7,23)

APOPTOSIS MEDIADA POR LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

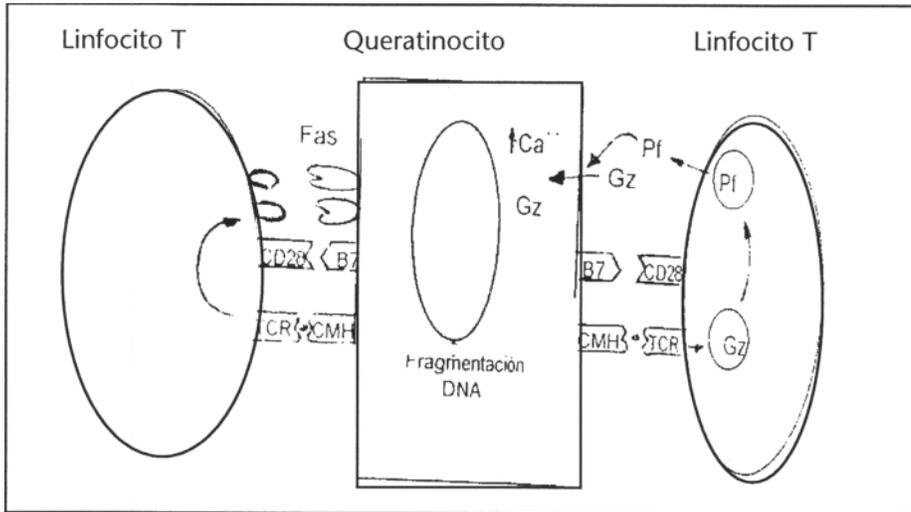
Se conocen varias vías de activación de linfocitos T citotóxicos, linfocitos T (Ls T), células Killer y células natural killer⁽⁷⁾. (Dibujo 5)

La unión de el antígeno y el complejo mayor de histocompatibilidad (Ag-CMH) de las células diana, con los receptores de células T (TCR) de las células efectoras, produce un contacto intercelular aislado o en asociación a otros receptores como ICAM-1 /LFA1 y B7/CD28, estimulando cualquiera de las siguientes vías:

a) Los LsT poseen en su superficie glicoproteínas de membrana (aún no bien conocidas) que actúan como ligando y se unen al Ag-Fas de las células blanco, produciendo apoptosis, al interactuar con ellas, por un mecanismo calcio independiente^(7,21-23)

b) Los Ls T citotóxicos secretan gránulos citopasmáticos que contienen granzimas y perforinas (enzimas con actividad proteasas serina). Una vez que interactúan las células blanco con las células efectoras, los gránulos con perforinas son liberados, formando poros en la membrana de las células blanco, que favorecen la entrada de la granzima al interior de la célula, hasta alcanzar el núcleo provocando un incremento de la endonucleasa, produciendo la fragmentación nuclear del ADN. Con la interacción intercelular también se produce un aumento de calcio intracelular que activa la

Dibujo 5
Apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos.



endonucleasa generando muerte celular^(7,21-21).

c) Los linfocitos T citotóxicos liberan citocinas como interferon gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, que son captadas por receptores específicos de las células blanco, induciendo apoptosis⁽²³⁾.

MECANISMOS DE RECONOCIMIENTO PARA FAGOCITAR CELULAS QUE SUFREN DE APOPTOSIS

Los macrófagos (Mos) son «fagocitos profesionales» que remueven células y cuerpos apoptóticos, pero cualquier tipo celular puede hacerlo, y así fagocitar una célula vecina que sufra de apoptosis sin generar una respuesta inflamatoria. En la piel los queratinocitos, células de Langerhans y los Mfs pueden fagocitar células apoptóticas^(1,7).

Los mecanismos a través de los cuales los cuerpos apoptóticos son reconocidos por otras células para ser fagocitados no han sido completamente determinados pero se han establecido las siguientes⁽⁸⁾. (Dibujo 6)

- La liberación de trombospondina, para que sea captada por células con receptores de trombospondina que actúen como fagocitos. Estos receptores son (xvR3 y CD36).
- Otras células, alteran los fosfolípidos de superficie en especial la fosfatidil-serina que habitualmente está en el interior celular, llevándola al exterior, alterando la carga de su superficie. La fosfatidil serina es reconocida por los receptores de los Mos.
- La pérdida del residuo terminal del ácido siálico en la superficie de la membrana, es captado por receptores de lectina de las células fagocíticas.

En cualquiera de los casos la fagocitosis ocurre rápidamente (menos de una hora en Ls), y gracias a que la membrana celular de los cuerpos apoptóticos se encuentra intacta, se puede explicar la falta de una reacción inflamatoria. En los queratinocitos por ej. el proceso de apoptosis es más largo de 48 a 72 horas⁽⁷⁾.

IMPLICACIONES BIOLÓGICAS DE LA APOPTOSIS EN LA PIEL

El análisis bioquímico y ultraestructural de la piel ha establecido que la apoptosis es parte del programa normal de los queratinocitos de la epidermis y la vaina radicular⁽²⁵⁾.

La piel en especial la epidermis está expuesta constantemente a las RUV, stress oxidativo, citocinas, quimocinas y neuropéptidos, a los linfocitos T citotóxicos y macrófagos, los cuales pueden inducir la apoptosis, siendo necesario un mecanismo de defensa para mantener su integridad y mantener la habilidad de reabastecer células en el epitelio y anexos^(23,24).

El balance entre la proliferación celular y muerte es clave para mantener la homeostasis de la piel, tanto en la renovación epidérmica, como en el ciclo del folículo piloso⁽²⁶⁾.

MORFOLOGIA CELULAR

Existen en la piel patrones de cambios morfológicos, a los que se les había denominado con nombres descriptivos sin que implicasen un proceso celular determinado, actualmente son reconocidos como células apoptóticas.

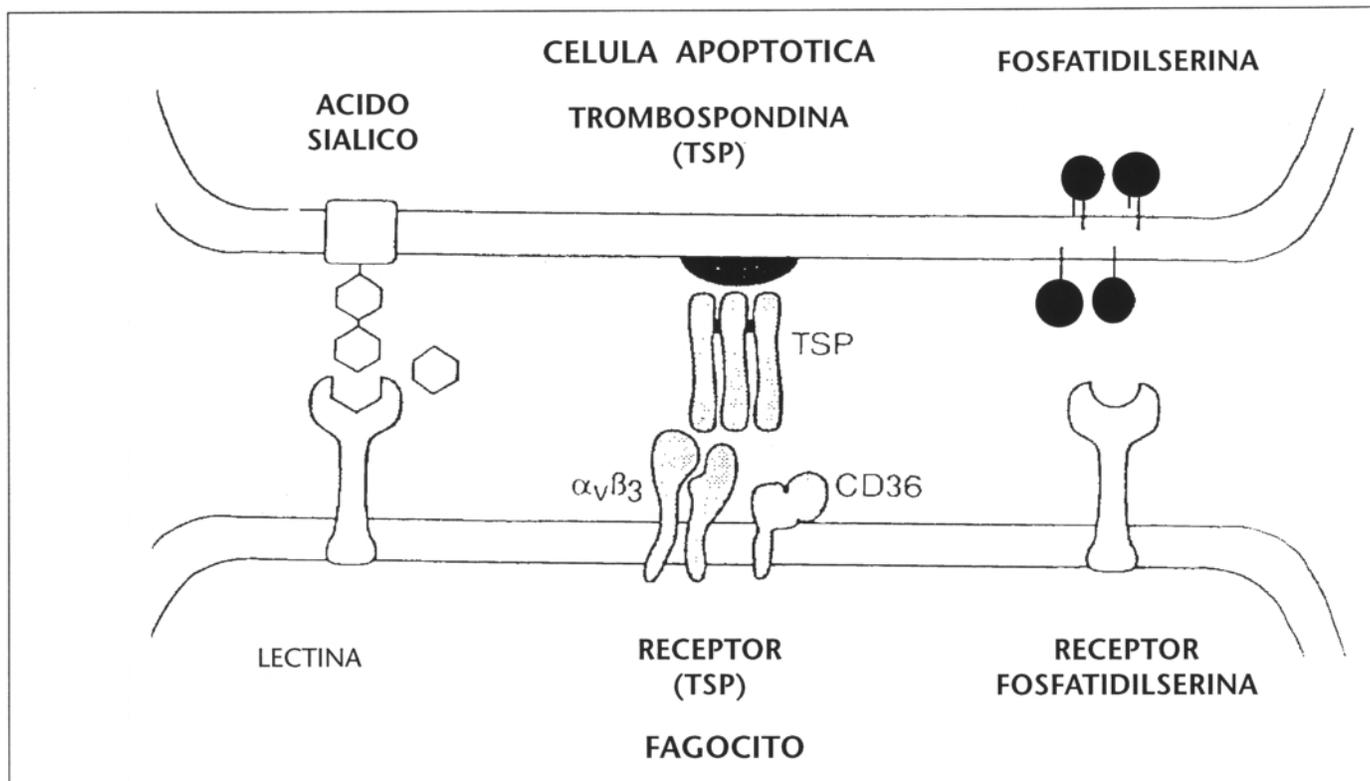
Estos patrones morfológicos son: los cuerpos de Civatte, las células disqueratóticas, oscuras, sunburn, etc^(1,5,7,20,24).

PATRONES DE NECROSIS Y APOPTOSIS EN LOS QUERATINOCITOS Y EN LOS MELANOCITOS^(1,5,7,23,25,27)

A. Queratinocitos:

* La activación de receptores por ionóforos del calcio, RUV, inducen apoptosis, estímulos más intensos pueden provocar necrosis.

Dibujo 6
Mecanismos de fagocitosis



- * La retirada de factores de crecimiento, seguida de RUV incrementan la inducción de la apoptosis.

B. Melanocitos:

- * Son resistentes a la apoptosis inducida por la activación de receptores de Fas, IFN-γ y FNTα.
- * Los ionóforos de calcio inducen necrosis más que apoptosis, mientras que la beauvericina induce la apoptosis.
- * Los melanocitos están protegidos de la apoptosis por RUV, debido al incremento de la expresión de bc1-2.

ESTRATIFICACION EPIDERMICA

La epidermis funciona en un ambiente estratificado⁽²³⁾.

La muerte celular programada en queratinocitos normales, se inicia en la capa granular.

El oncogen bcl-2 (que suprime la muerte celular) es expresado en capa basa) de queratinocitos disminuyendo su expresión en las capas suprabasales^(1,26). Las células sufren diferenciación, migran a los estratos suprabasales y quizás sea la pérdida de bcl-2, la señal para su migración⁽¹⁾ a capas superiores.

Los queratinocitos suprabasales dejan de proliferar probablemente en respuesta a la baja regulación de c-myc ó a la síntesis de factor de crecimiento tumoral 13. Algunos autores refieren que la diferenciación terminal es un caso de apoptosis especializada⁽¹⁾.

Las RUV inducen apoptosis de los queratinocitos en las capas medias de la epidermis y no en las basales ni en las superficiales⁽²⁷⁾. Por su elevada cantidad de bcl-2, los queratinocitos basales están protegidos de la apoptosis inducida por RUV⁽⁵⁾.

Las RUV pueden potenciar la apoptosis producida por linfocitos T citotóxicos en la epidermis⁽²⁴⁾.

La densidad de las Células de Langerhans disminuyen después de la exposición a las RUV, lo cual puede deberse a apoptosis⁽²³⁾.

Los linfocitos dérmicos y los epidérmicos son susceptibles a la apoptosis por radiaciones ultravioleta y al tratamiento con Psoralenos + UVA (PUVA)⁽²³⁾.

PATOLOGIAS CUTANEAS DONDE INTERVIENE LA APOPTOSIS

Neoplasias tipo Melanoma maligno (MM):

- Se ha observado un aumento de p53 tanto en los MM primarios como en los metastásicos (fases tardías del desarrollo tumoral), asociado a progresión del tumor⁽²⁹⁾.

Hay aumento de *bd-2* en los melanocitos, que podría explicar la resistencia del MM a tratamientos con radioterapia, quimioterapia y citotoxicidad inmunológica⁽²⁵⁾

- Algunos trabajos reportan que el enlace entre la integrina avR3 con receptores superficiales de las células de melanoma, inicia señales relevantes en la sobrevida de las células tumorales⁽²⁸⁾.

Neoplasias no Melanoma maligno:

- Lesiones premalignas --> hay un aumento de *bc1-2* en las queratosis actínicas.

Epitelioma Basocelular --> El *bc1-2* está aumentando en las células basales favoreciendo la proliferación celular y se ha encontrado mutaciones del gen *p53* y el gen *ras* que favorecen la oncogénesis.

- Carcinoma Espinocelular --> Presencia de p53 alterado posterior a la exposición a las RUV.

Linfoma cutáneo:

- Se ha relacionado a alteraciones del p53 y al aumento de la expresión de *bc1-2*⁽³¹⁾
- La relación entre el índice de apoptosis y el de proliferación es un factor importante en el diagnóstico y pronóstico de los desórdenes linfoproliferativos cutáneos⁽³²⁾.

Alopecia Areata:

- Se ha relacionado con apoptosis en las papilas dérmicas por citotoxicidad inmunológica^(5,33)

* La papila dérmica es susceptible a la apoptosis por ionóforos como la beauvericina⁽³³⁾

Psoriasis:

- Tradicionalmente se ha considerado una alteración hiperproliferativa. El número de células que sintetizan ADN en la Psoriasis exceden en cuatro a cinco veces a las células que entran en mitosis, lo que sugiere que hay un elevado número de células en reposo, fase S o G2 del ciclo celular^(5,20)

- El número de células apoptóticas está aumentado en Psoriasis en comparación con la piel normal.

También se ha involucrado a la apoptosis como parte de la patogenia de otras enfermedades como: Liquen plano, Dermatitis de contacto, Lupus eritematoso, Eritema fijo medicamentoso, enfermedades virales como infecciones por Epstein Barr, Virus del Papiloma Humano, Herpes Zoster, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, etc^(1, 5,7,34)

CONCLUSIONES

La Apoptosis es un proceso envuelto en la modulación de poblaciones celulares durante el desarrollo, diferenciación y eliminación de células dañadas, para mantener la integridad de muchos órganos. La alteración en el control de la apoptosis promueve la sobrevida de células malignas, y en el sistema inmune puede favorecer el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

Conociendo los mecanismos que

regulan la apoptosis e identificando los detalles del control de las vías apoptóticas, tendremos en el futuro estrategias terapéuticas para muchas enfermedades entre ellas, las cutáneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Astals M, Laborda R M y Casanova JM. Apoptosis y Piel. Piel 1996; 11:242-251.
2. Sáenz MC y García FI. La apoptosis en Dermatología. Piel 1996; 11:1-3.
3. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. J Leuk Biol 1997; 61:375-380.
4. Cohen J. Apoptosis. Immunol Today 1993; 127:126-130.
5. Raskin C. Apoptosis and cutaneous biology. J Acad Am Dermatol 1997; 36:885896.
6. Gwyn W y Smith A. Molecular Regulation of Apoptosis: Genetic Controls on Cell Death. Cell 1993; 74:777-779.
7. Redondo P.E. Iglesias ME. Fisiopatología de las enfermedades cutáneas. Capítulo 13. Barcelona 1996.
8. Savill J, Fadok V, Henson P y Haslett Ch. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis. Immunol Today 1993; 14:131-136
9. Kerr J, Winterford C y Harmon B. Apoptosis. Cancer 1994; 73:2013-2026.
10. Alles A y Sulik K. Retinoic-Acid-Induced Limb-Reduction Defects: Perturbation of Zones of Programmed Cell Death as a Pathogenetic Mechanism. Teratology 1989; 40:163-171.
11. Mc Conkey D, Orrenius S y Jondal M. Cellular signalling in programmed cell death (apoptosis). Immunol Today 1990; 11(4)
12. Schwartz L y Osborne B. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. Immunol Today 1993; 14:582-590.
13. Anderson P. Kinase Cascades Regulating Entry into Apoptosis. Microbio) mol Biol Rev 1997; 61:33-46.
14. Hengartner M. Programmed cell death in invertebrates. Curr Op Gen Devel 1996; 6:34-38.
15. Vaux D. Toward an understanding of the

- molecular mechanisms of physiological cell death. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 90:786-789.
16. Rao L y White E. Bcl-2 and the ICE family of apoptotic regulators: making a connection. *Curr Op Gen Devel* 1997; 7:52-58.
 17. Marx J. Cell Death Studies Yield Cancer Clues. *Science* 1993; 259:760-761.
 18. Gwyn W. Programmed Cell Death: Apoptosis and Oncogenesis. *Cell* 1991; 65:1097-1098.
 19. Yuan J. Transducing signals of life and death *Curr Op Cell Biol* 1997; 9:247-251.
 20. Haake A y Polakowska R. Cell Death By Apoptosis in Epidermal Biology. *J Invest Dermatol* 1993; 101:107-112.
 21. Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, Burki K, Depraetere V, Nagata H et al Fas and Perforin Pathways as Major Mechanisms of T Cell-Mediated Cytotoxicity. *Science* 1994; 265:528-530.
 22. Lowin B, Hahne M, Mattmann Ch y Tschopp J. Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through Perforin and Fas lytic pathways. *Nature* 1994; 370:650-652.
 23. Norris D, Whang K, David-Bajar K y Bennion D.: The influence of Ultraviolet Light on Immunological Cytotoxicity in the Skin. *Photochem Photobiol* 1997; 65:636-646.
 24. Kanerva L. Electron microscopi observations of duskeratosis, apoptosis, colloid bodies and fibrillar degeneration after skin irritation with dithranol. *J. Cutan Pathol* 1990; 17:37-44.
 25. Norris D. Differential Control of Cell Death in the Skin. *Arch Dermatol* 1995; 131:945-948.
 26. Haake A, Graf B y Polakowska R. Bcl-2 downregulation is not required for keratinocyte terminal differentiation. *J Invest Dermatol* 1989; 90:572. Abs. 105.
 27. Middleton MH, Duke R, Norris D.: Different patterns of necrosis and apoptosis observed in human melanocytes and Keratinocytes. *J. Invest Dermatol* 1989; 90:572. Abst 107.
 28. Montgomery A, Reisferd R y Cheresch D.: Integrin avJ33 rescues melanoma cells from apoptosis in three-dimensional dermal collagen. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1994; 91:8856-8860.
 29. Weiss J, Heine B, Pilch H, Jung E.: Expression of p53 protein in malignant melanoma: clinicopathological and pronostic implications. *BrJ Dermatol*. 1995; 133:2331.
 30. Verhaegh ME, Sanders CJ, Arends JW, Neumann HA.: Expression of the apoptosis-suppressing protein Bcl-2 in non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1995; 132:740-844.
 31. Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-tensen K, Ralfkiaer E.: p53 protein expression in cutaneous T cell Lymphomas *BrJ Dermatol* 1995; 133:32-36.
 32. Kikuchi A, Nishikawa T.: Apoptotic and Proliferating Cells in Cutaneous Lymphoproliferative Diseases. *Arch.Deermtol* 1997; 133:839-833.
 33. Norris D, Duke R, Whang K, Middleton M.: Immunologic Cytotoxicity in Alopecia Areata: Apoptosis of Dermal Papilla Cells in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104:8S-9S.
 34. Mitra R, Wrone-Smith T, Simonian P, Foreman K, Nunez G. et al.: Apoptosis in Keratinocytes is not dependent induction of Differentiation *Lab Invest*. 1997; 76:99-107